

**Über allgemeine Methoden zur Darstellung
cyclischer aci - Reduktone**

(Auszug)

Inauguraldissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen

zur Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Manfred Förderreuther
aus Nürnberg

Druck: H. & W. Titze, Roth b. Nbg., Abenberger Str. 11 Ruf 961

Als Dissertation genehmigt von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen

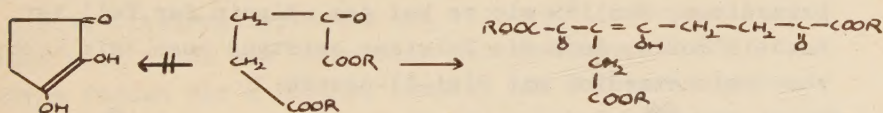
Tag der mündlichen Prüfung: **11. November 1959**

Dekan: Universitätsprofessor Dr. W. Specht
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. Dann

Über allgemeine Methoden zur Darstellung cyclischer aci - Reduktone

Es sollte eine allgemeine Herstellungsmethode für cyclische aci-Reduktone aller Ringgrößen gefunden werden, um auch die bisher nicht bekannten höheren Ringreduktone herstellen zu können. Es wurden verschiedene Methoden vor allem am Beispiel des 5-, 6- und 8-Ringes ausprobiert.

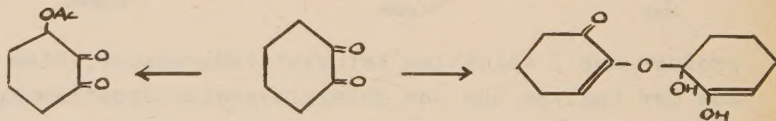
Bei der heterogenen cyclischen Acyloinkondensation von α -Ketoglutar säureester mit Natrium oder Kalium in verschiedenen Lösungsmitteln, wie Äther, Xylol und vor allem Benzol, und unter verschiedenen Bedingungen, wie Variation der Zuflußzeiten, der Lösungsmittelmengen und der Temperatur, die von -5° bis 140° gewählt wurde, bekamen wir nicht die erwartete Reduktinsäure, sondern neben einem Harz ein Esterkondensations-



produkt aus 2 Molekülen Ketoglutar säureester. Dies ergab sich aus der Analyse und der Molekulargewichtsbestimmung. Die zugrundeliegende Säure titrierte sich dreibasisch. Auch Gardner, Haynes und Brandon (1) erhielten bei Ketopimelinsäureester anstelle des erwarteten Acyloins nur Esterkondensation. Es gelang uns nicht, für die Acyloinkondensation Äthylenketale des Ketoesters herzustellen, da hierbei Umesterungen zu verschiedenen, langkettigen Estern eintraten. Wir fanden dabei aber eine neue Methode zur Herstellung von Äthylenketalen in recht guten Ausbeuten, indem wir Carbonylverbindungen mit Glykol, Glykolsulfit und etwas Säure umsetzten, ähnlich wie Voss (2) Dimethylacetale bekam. Auch die homogene Acyloin-

kondensation mit Natrium in flüssigem Ammoniak-Äther nach der Vorschrift von Sheehan und Coderre (3) war unbefriedigend; denn die Reduktionsausbeuten waren nur sehr mäßig und die Isolierung machte große Schwierigkeiten. Da auch die höheren α -Ketodicarbonsäuren nur schwer zugänglich sind, gingen wir bei den folgenden Versuchen vom fertigen Ring aus, meist dem Acyloin oder Dion, und versuchten hier eine Keto- oder OH-Gruppe einzuführen.

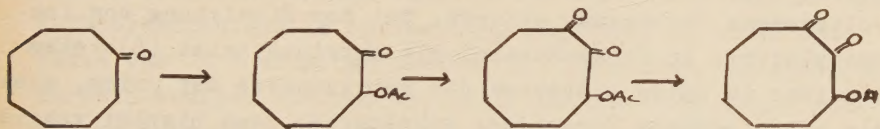
Die Acetoxylierung von Cyclopentandion und Cyclohexandion mit Bleitetraacetat in Benzol oder Eisessig, die schon von G.Hesse und G.Krehbiel (4) und G.Hesse und F.Urbanc (5) erwähnt wurde, führte nicht zu dem erwarteten Erfolg: nach der Acetoxylierung, die exotherm und sofort verlief, abziehen des Lösungsmittels und Verseifung mit äthanolischer HCl bekam man beim 6-Ring ein Harz, das titrimetrisch zu etwa 20 % aus Dihydropyrogallol bestand und einer Substanz, bei der es sich nach der Analyse, dem UV- und IR-Spektrum und verschiedenen anderen Daten um ein Dimeres des Cyclohexandions, ähnlich wie es bei dem Adipoin der Fall ist, handeln mußte; denn die Substanz entstand auch beim Kochen von Cyclohexandion mit Blei-II-Acetat



Beim 5-Ring, wo die Reaktion ebenso schnell und exotherm verlief, bekamen wir einen schwarzen, Blei-haltigen Niederschlag, der so stabil war, daß er aus einer Lösung in konz. H_2SO_4 wieder ausgefällt werden konnte. Die Substanz wurde aber nicht weiter untersucht.

Auch die Oxydation der Acyloinacetate mit Selendioxyd führte beim 5- und 6-Ring nicht zum Ziel: die Oxydation ging zu langsam, sodaß durch verschiedene Nebenreaktionen ein Harz entstand, in dem nur Spuren Redukton nachgewiesen wer-

den konnten. Anders ist dies beim stabileren 8-Ring. Bei der Oxydation des Suberoinacetats, das wir aus dem Cyclooctanon mit Bleitetraacetat in Benzol in einer Ausbeute von 58 % bekamen, mit Selendioxyd in Eisessig bekamen wir nach Abfiltrieren des Selens, Abziehen des Eisessigs und Destillation im Hochvakuum ein gelbes, zähes Öl. Es wurde mit äthanolischer HCl verseift. Nach Abziehen des Äthanol erhielt wir eine gelbe, teils kristalline Masse, aus der man, mit wenig Äther angerührt, weiße Kristalle bekam. Es handelte sich bei ihnen um ein Isomeres des 8-Ring-Reduktions, das bisher nicht bekannte Cyclooctandion-1,2-ol-3

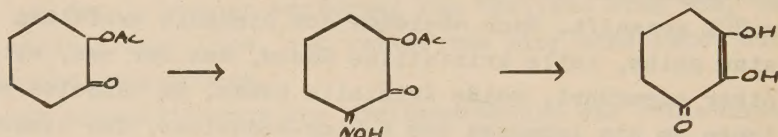


Es ließ sich aus Petroläther-Benzol umkristallisieren und hatte einen Schmelzpunkt von 153° . Im IR-Spektrum war die Linie für die OH-Einfachbrücke bei 3450 cm^{-1} und die Linie für die α -Diketongruppierung bei 1710 cm^{-1} . Letztere wurde auch noch durch ein Chinoxalin nachgewiesen. Im UV-Spektrum fanden wir 2 Maxima, nämlich bei $210\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 2,62$ und bei $281\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,72$. Die Lage der Maxima stimmt also überein mit den Maxima, die auch andere Reduktone und nicht enolisierte β -Hydroxy- α -Diketone zeigen (6). Die Höhe der Extinktion ist allgemein, wie sich auch hier zeigte, bei nicht enolisierten Verbindungen niedriger als bei Reduktonen.

Das Cyclooctandion-ol ist in Äthanol, Chloroform, Essigester und Benzol löslich und unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser. Es gab keine FeCl_3 -Reaktion und auch keine Weygand-Reaktion (7). Auch mit Tillmans Reagenz gab es keine Entfärbung, während es mit TTC einen roten Niederschlag gab. Das Filtrat des bei der Aufarbeitung mit Äther

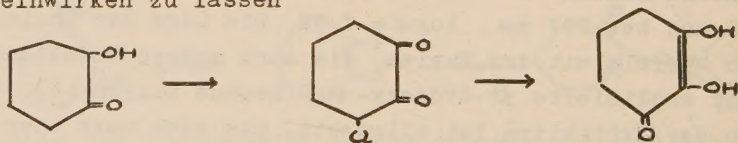
abgetrennten Cyclooctandionols zeigte aber alle diese Reaktionen. Es mußte also ein Teil zum 8-Ring-Redukton umgelagert worden sein. Die jodometrische Titration entsprach einem aci-Reduktongehalt von 7,7 %.

Die Einwirkung von Isoamylnitrit auf die Acyloinacetate in



ätherischer HCl führte wieder zu keinem Erfolg, da hierbei vollkommene Verharzung eintrat. Bei der Einwirkung von Isopropylnitrit in Äther-Äthanol mit Natriumäthylat (8) bekam man zwar in guten Ausbeuten die Natriumsalze der Oxime, aber die anschließende Verseifung scheiterte; denn hierbei reagierten entstandenes Redukton und Hydroxylamin unter vollkommener Zersetzung. Auch Krehbiel (4) hatte schon festgestellt, daß Reduktone in Anwesenheit von Hydroxylamin nicht beständig sind.

Ein erfolgversprechender und vor allem sehr kurzer Reaktionsschritt bestand darin, auf das freie Acyloin 2 Mol Halogene einwirken zu lassen

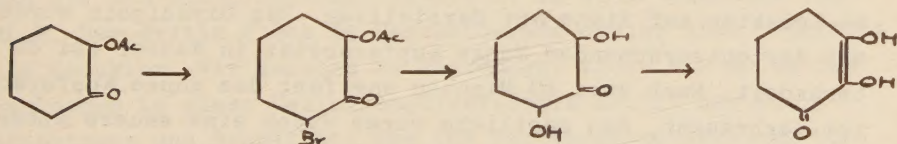


Knight und Cram (9) hatten dies am Beispiel des 5-Ringes durchprobiert und waren so zum Bromcyclopentandion gekommen. Wir versuchten das gleiche auch am Beispiel des 6-Ringes und bekamen bei der Einwirkung von 2 Mol Chlor auf Adipoin in Eisessig in einer Ausbeute von 27 % das Chlorcyclohexandion, das nach bekannten Methoden (4) zum Dihydropyrogallol verseift werden kann. Mit Brom als Halogen bekam man kein kristallines Produkt, sondern eine gelbe, zähe Masse, aus

der kein einheitliches Produkt zu isolieren war. Wurde Wasser als Lösungsmittel genommen, so ging die Chloraufnahme sehr langsam vor sich und es schied sich beim Abkühlen Adipinsäure aus, die durch Aufsprengen des Ringes entstanden war. Wurde hingegen Methanol als Lösungsmittel genommen, so fiel nach kurzem Chloreinleiten aus der zunächst klaren Lösung eine weiße Substanz aus, die sich als das dimere Methyllactolid des Adipoins herausstellte: sie war identisch mit einem aus Adipoin, Methanol und HCl hergestelltem Produkt (10).

Das Chlorcyclohexandion konnte auch aus Cyclohexandion und N-Chlorsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff in einer Ausbeute von 75 % erhalten werden. Die Reaktion ging glatt innerhalb weniger Minuten vor sich, nachdem die Lösung zum Sieden gekommen war. Diese Reaktion dürfte für die Darstellung höherer Ringreduktone von Bedeutung sein, da gerade die höheren Diketone aus den entsprechenden Acyloinen in sehr guten Ausbeuten zugänglich sind.

Eine andere Möglichkeit besteht in der Bromierung des Acyloinacetats, Verseifung und Oxydation:



Die Bromierung des Adipoinacetats in Tetrachlorkohlenstoff verlief sehr glatt und schnell und wir bekamen, nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum, eine schwach gelbe, feste Masse, die aus Petroläther und wenig Benzol umkristallisiert, in einer Ausbeute von 70 % reines, farbloses Bromadipoinacetat ergab, Fp. 107°. Es wurde mit CaCO₃ in Wasser verseift. Bei einer Temperatur von 60° war die Verseifung innerhalb von 5 Stunden vollständig. Es wurde angesäuert und über Nacht

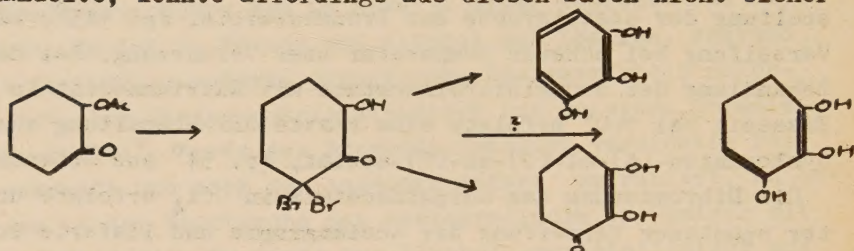
mit Äther extrahiert. Nach Abziehen des Äthers und Anreiben mit Essigester bekam man in etwa 70 %iger Ausbeute das Oxyadipoin. Es ist in Wasser und Alkohol gut löslich, während es in fast allen anderen organischen Lösungsmitteln unlöslich ist. Aus Dioxan umkristallisiert hat es einen Schmelzpunkt von 146° . Wurde das Bromadipoinacetat vorsichtig bei 50° verseift und nach dem Ansäuern sofort extrahiert, so bekam man in der Hauptsache das Acetoxyadipoin im Gemisch mit wenig Oxyadipoin. Es wurde aus Alkohol umkristallisiert und hatte einen Schmelzpunkt von 173° . Sowohl das Oxy- als auch das Acetoxyadipoin wurde in Pyridin-Essigsäureanhydrid zum bekannten Diacetoxycyclohexanon (11) acetyliert, mit dem sie keine Schmelzpunktdepression gaben. Wurde das Bromadipoinacetat mit 1 n H_2SO_4 bei Raumtemperatur verseift, so waren selbst nach 10 Wochen erst 11 % Brom abgespalten. Stattdessen wurde die Acetatgruppe verseift und wir erhielten in einer Ausbeute von 85 % das Bromadipoin, Fp. 83° aus Aceton. Bei 90° mit 1 n H_2SO_4 verseift, verharzte das Produkt vollkommen. Bei dem nun folgenden Reaktionsschritt, der Oxydation, hatte nur das Kupferacetat Aussicht auf Erfolg. Wir hielten uns an die Vorschrift von Evans, Carr und Krantz (12), die das Triose-Redukton auf diese Art darstellten. Das Oxyadipoin wurde mit der entsprechenden Menge Kupferacetat in Wasser bei 80° behandelt. Nach etwa 40 Minuten war fast das ganze Kupferacetat verbraucht, das restliche wurde durch eine saure Amberlite IR-120-Säule entfernt. Es zeigte sich aber, daß Redukton nur in Spuren nachgewiesen werden konnte, während andererseits eine größere Menge Ausgangsmaterial isoliert werden konnte. Das sehr empfindliche Dihydropyrogallol dürfte also bei seinem Entstehen sofort weiteroxydiert worden sein. Auch unter schonendsten Bedingungen bei niedriger Temperatur war der Verlauf der Reaktion nicht anders.

Bei der gleichen Reaktionsfolge am 5-Ring bekamen wir nach

der Verseifung mit CaCO_3 in Wasser bei 20° zuerst unter Abspaltung der Acetatgruppe das Bromglutaroin, Fp. 145° , bei Verseifung bei höherer Temperatur aber Verharzung. Bei der Behandlung des Bromglutaroinacetats mit Natriumacetat in Eisessig bei 100° erfolgte eine glatte HBr -Abspaltung zum Cyclopenten-(4)-ol-(2)-on-(1)-acetat, Fp. 54° aus Äthanol.

Die Dibromierung des Adipoinacetats in CCl_4 erfolgte unter spontaner Verseifung der Acetatgruppe und lieferte in einer Ausbeute von 30 % das Dibromadipoin. Es war aus Cyclohexan umkristallisierbar und hatte einen Schmelzpunkt von 125° . Es wurde 10 Minuten mit CaCO_3 in Wasser bei 85° verseift, angesäuert und über Nacht mit Äther extrahiert. Man bekam so eine hellbraune, teils kristalline Masse. Diese bestand, wie aus einem Papierchromatogramm ersichtlich, aus 3 verschiedenen Substanzen: 2 Reduktonen mit den R_F -Werten 0,70 und 0,46 und einer anderen Substanz mit dem R_F -Wert 0,70. Sie wurden getrennt, indem die Mischung mit Essigsäureanhydrid-Pyridin acetyliert wurde, wobei zuerst Kristalle ausfielen, die identisch waren mit Pyrogallol-triacetat. Beim Abziehen des Lösungsmittels des Filtrats und Anreiben mit Essigester bekamen wir das Dihydropyrogallol-acetat in einer Ausbeute von 21 %. Der dritte Fleck im Chromatogramm erwies sich ebenfalls als Redukton. Wir konnten es abtrennen, indem wir 80 mg des Gemisches in einer Cellulosepulver-Säule Nr. 123 der Fa. Schleicher und Schüll mit dem für Papierchromatogrammen üblichen Reduktongemisch Butanol : Eisessig : Wasser = 4 : 1 : 5 trennten. Die Trennung verlief hierbei analog wie auf dem Papier. Nach Abziehen des Lösungsmittels bekamen wir das auf dem Papier bereits nachgewiesene zweite Redukton, das gleich starke Reduktoneigenschaften aufwies wie das Dihydropyrogallol, sich aber im R_F -Wert stark unterschied. Das UV-Spektrum zeigte 2 Maxima bei 208 und $283 \text{ m}\mu$, wie sie auch andere Reduktone zeigen. Um welches Redukton es sich dabei

handelte, konnte allerdings aus diesen Daten nicht sicher



festgestellt werden, möglicherweise handelte es sich um ein Isomeres des Dihydropyrogallols. Das Pyrogallol, das Dihydropyrogallol und das unbekannte Redukton entstanden etwa in den gleichen Mengenverhältnissen, was neben der Titration auch durch den Verlauf der Fällung als Bleisalze festgestellt werden konnte.

Gegenüber saurerer Verseifung erwies sich das Dibromadipoin als sehr beständig.

Literaturangaben

- (1) P.D.Gardner, G.R.Haynes, P.L.Brandon, J.org.Chem. 22, 1206 (1957)
- (2) W.Voss, Liebigs Ann.Chem. 485, 283 (1931)
- (3) J.C.Sheehan, R.A.Coderre, P.A.Cruickshank, J.Amer.Chem. Soc. 75, 6231 (1953)
- (4) G.Krehbiel, Dissertation, Erlangen 1954
- (5) F.Urbaneck, Dissertation, Erlangen 1958
- (6) G.Hesse, H.Stahl, Chem.Ber. 89, 2414 (1956)
- (7) F.Weygand, E.Csendes, Chem. Ber. 85, 45 (1952)
- (8) A.Treibs, A.Kuhn, Chem. Ber. 90, 1691 (1957)
- (9) J.D.Knight, D.J.Cram, J.Amer.Chem.Soc. 73, 4136 (1951)
- (10) M.Bergmann, M.Gierth, Liebigs Ann.Chem. 448, 72 (1926)
- (11) G.W.K.Cavill, D.H.Solomon, J.Chem.Soc. (London) 1955, 4426
- (12) W.E.Evans jr., C.J.Carr, J.C.Krantz, J.Amer.Chem.Soc. 60, 1628 (1938)

Lebenslauf

Ich, Manfred Förderreuther, wurde am 12. November 1931 als Sohn des 1936 verstorbenen Zahnarztes Dr. med. dent. Gustav Förderreuther und seiner Ehefrau Hanna in Nürnberg geboren. In den Jahren 1938 bis 1942 besuchte ich die Volksschule an der Bismarkstraße in Nürnberg. Dann trat ich in die Oberschule ein, die ich teils in Traunstein und größtenteils in Nürnberg in der Löbleinstraße besuchte und die ich im Jahre 1951 mit dem Abitur verließ.

In den folgenden 1 1/4 Jahren war ich als Laborant im chemischen Prüflabor des Transformatorenwerkes der Siemens - Schuckert - Werke in Nürnberg beschäftigt, wo ich sowohl mit den verschiedensten Analysen als auch mit Kunststoffen zu tun hatte.

Im November 1952 begann ich in Erlangen Chemie zu studieren. Ich machte im Mai 1955 mein Vordiplom und im November 1956 legte ich dann den mündlichen Teil der Diplomchemiker-Hauptprüfung ab. Nach Beendigung meiner Diplomarbeit begann ich mit meiner Doktorarbeit, die ich hier im Institut für organische Chemie der Universität Erlangen im August 1959 beendete

